

清肾颗粒治疗慢性肾脏病湿热证患者的疗效 Meta 分析及 GRADE 证据评价

徐惠娟, 韩孟, 夏阳

嘉兴大学附属嘉善医院/嘉善县第一人民医院, 浙江 嘉善 314100

[摘要] 目的: 系统评价清肾颗粒治疗慢性肾脏病 (CKD) 湿热证患者的有效性, 并为临床实践提供循证医学证据。方法: 计算机检索中国知网、万方、维普、SinoMed、PubMed、Web of Science、Cochrane Library、Embase 等数据库中关于清肾颗粒治疗 CKD 湿热证的随机对照试验 (RCT), 检索时间从各数据库自建库至 2025 年 11 月 28 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价偏倚风险。采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析, 对二分类变量使用优势比 (OR), 连续变量使用均数差 (MD) 作为效应量, 并计算 95% 置信区间 (CI)。采用 GRADEpro GDT 工具对主要结局指标进行证据质量分级。结果: 共纳入 16 项 RCT, 合计 1 286 例患者。Meta 分析结果显示, 与单纯基础治疗相比, 联合清肾颗粒可提高临床总有效率 [OR=2.73, 95%CI (2.06, 3.61)] 和中医证候疗效 [OR=3.57, 95%CI (2.46, 5.17)], 并改善肾功能指标, 包括降低血肌酐 (SCr) [MD=-42.74, 95%CI (-53.66, -31.82)], 尿素氮 (BUN) [MD=-2.67, 95%CI (-3.57, -1.76)] 及提高估算肾小球滤过率 (eGFR) [MD=7.55, 95%CI (4.21, 10.89)], 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。GRADE 证据分级显示, 临床疗效、中医证候疗效和 SCr 为中级证据, BUN 和 eGFR 为低级证据。亚组分析提示, 不同疗程 (8 周和 12 周) 对 BUN 与 eGFR 结局的异质性解释有限, 2 组疗效趋势一致。结论: 清肾颗粒联合基础治疗可有效改善 CKD 湿热证患者的临床症状及肾功能指标。受纳入研究方法学质量及异质性限制, 未来仍需更多高质量研究进一步验证其疗效。

[关键词] 慢性肾脏病; 清肾颗粒; 湿热证; Meta 分析; GRADE 证据评价

[中图分类号] R277.5; R692 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2026) 13-0118-13

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2026.13.015

Efficacy of Qingshen Granules in the Treatment of Patients with Chronic Kidney Disease with Damp-Heat Syndrome: A Meta-Analysis and GRADE Evidence Evaluation

XU Huijuan, HAN Meng, XIA Yang

Jiashan Hospital Affiliated of Jiaxing University/The First People's Hospital of Jiashan, Jiashan Zhejiang 314100, China

Abstract: **Objective:** To systematically evaluate the efficacy of Qingshen Granules in the treatment of patients with chronic kidney disease (CKD) with damp-heat syndrome, and to provide evidence-based medical support for clinical practice. **Methods:** Randomized controlled trials (RCTs) on Qingshen Granules for CKD with damp-heat syndrome were retrieved from databases including China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data Knowledge Service Platform (Wanfang), China Science and Technology Journal Database (VIP), China Biomedical Literature Database (SinoMed), PubMed, Web of Science, Cochrane Library, and The Excerpta Medica

[收稿日期] 2026-01-07

[修回日期] 2026-06-16

[基金项目] 浙江省医学会科技计划项目 (2022ZYC-A193); 嘉善县科学技术重点研究课题 (善科协【2023】32号)

[作者简介] 徐惠娟 (1981-), 女, 主管护师。

[通信作者] 夏阳 (1981-), 男, 主任医师。

Database (Embase). The search period covered from the inception of each database to November 28, 2025. Two researchers independently screened the literature, extracted data, and assessed the risk of bias. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. The odds ratio (OR) was used as the effect measure for dichotomous variables, and the mean difference (MD) for continuous variables, with their 95% confidence intervals (CIs). The GRADEpro GDT tool was used to grade the quality of evidence for the primary outcome measures. **Results:** A total of 16 RCTs involving 1 286 patients were included. Meta-analysis results showed that compared with basic treatment alone, the combination of Qingshen Granules significantly improved the total clinical effective rate [OR=2.73, 95% CI (2.06, 3.61)] and traditional Chinese medicine syndrome efficacy [OR=3.57, 95% CI (2.46, 5.17)]. It also improved renal function parameters, including reducing serum creatinine (SCr) [MD= -42.74, 95% CI (-53.66, -31.82)], reducing blood urea nitrogen (BUN) [MD=-2.67, 95% CI (-3.57, -1.76)], and increasing estimated glomerular filtration rate (eGFR) [MD=7.55, 95% CI (4.21, 10.89)], with all differences being statistically significant ($P < 0.05$). GRADE evidence grading indicated that clinical efficacy, traditional Chinese medicine syndrome efficacy, and SCr were moderate-quality evidence, while BUN and eGFR were low-quality evidence. Subgroup analysis suggested that different treatment durations (8 weeks vs. 12 weeks) had limited explanatory power for the heterogeneity in BUN and eGFR outcomes, with consistent efficacy trends between the two groups. **Conclusion:** Qingshen Granules combined with basic treatment can effectively improve clinical symptoms and renal function parameters in the treatment of CKD with damp-heat syndrome. Due to limitations in the methodological quality and heterogeneity of the included studies, more high-quality research is needed to further validate its efficacy.

Keywords: Chronic kidney disease; Qingshen Granules; Damp-heat syndrome; Meta-analysis; GRADE evidence evaluation

慢性肾脏病(CKD)的患病率逐年上升,最终可进展至终末期肾病,不仅严重影响患者的生活质量,还给社会医疗系统带来沉重负担^[1]。现代医学对CKD的治疗主要以控制血压、血糖、蛋白尿及延缓肾功能下降为核心,然而其疗效有限,部分患者病情难以得到有效控制。CKD归属于中医学中水肿、虚劳、关格等范畴。其病机特点为本虚标实,在脾肾亏虚的基础上,常兼夹湿浊、瘀血、湿热等实邪^[2]。其中,湿热证是CKD病程中尤为常见且关键的证型。湿热之邪相互搏结,缠绵难愈,不仅可加重蛋白尿、水肿等临床症状,还会进一步损伤脏腑功能,加速肾纤维化进程,是推动疾病进展的重要病理因素。清肾颗粒作为治疗CKD湿热证的经验方,在临床实践中显示出良好的应用前景。该方剂以清热利湿、解毒化瘀为主

要治法,旨在祛除湿热实邪,改善肾脏微环境。近年来,已有多项关于清肾颗粒治疗CKD湿热证的研究,为评估其疗效与安全性提供了初步证据^[3-4]。然而,这些研究普遍存在样本量有限、研究方法学质量不一、结果指标不一致等问题,导致其结论的可靠性和外推性受到限制。系统评价和Meta分析作为整合现有研究证据的科学方法,能够通过定量合成增大样本量,得出更为可靠的结论^[5]。而GRADE证据分级体系能够对证据质量进行标准化评价,为临床实践提供透明、可靠的参考依据。因此,本研究拟通过全面检索清肾颗粒治疗CKD湿热证的随机对照试验(RCT),进行系统的Meta分析,并采用GRADE方法对证据质量进行分级,以期为该药物的临床推广应用提供更高级别的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献来源 计算机检索中国知网、万方、维普、SinoMed、PubMed、Web of Science、Cochrane Library、Embase 数据库。检索时限均为各数据库自建库起至2025年11月28日。同时手动检索相关学术会议论文及已纳入文献的参考文献列表,以补充获取潜在相关文献。

1.2 检索策略 中文数据库检索词包括:“清肾颗粒”“慢性肾脏病”“慢性肾衰竭”“CKD”“湿热证”“随机对照试验”“RCT”等;英文数据库检索词包括:“Qingshen Granule”“Chronic Kidney Disease”“CKD”“Damp-heat Syndrome”“Randomized Controlled Trial”“RCT”等。检索逻辑组合:同一概念用OR连接,不同概念用AND连接。中文检索式:(清肾颗粒)AND(慢性肾脏病OR慢性肾衰竭ORCKD)AND(湿热证)AND(随机对照试验ORRCT)。英文检索式:(Qingshen Granule)AND(Chronic Kidney Disease OR CKD OR Chronic Renal Failure)AND(Damp-heat Syndrome)AND(Randomized Controlled Trial OR RCT)。

1.3 纳入标准 研究设计:国内外公开发表的关于清肾颗粒治疗CKD湿热证患者的RCT,无论是否采用盲法。研究对象:经临床明确诊断为CKD,且中医辨证符合湿热证标准的患者。干预措施:研究组在对照组常规西医治疗基础上,联合应用清肾颗粒。对照组采用常规西医治疗(如控制血压、血糖、蛋白质摄入,使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)类药物、利尿剂、纠正酸中毒及电解质紊乱等。结局指标:至少包含以下1项主要结局指标:估算肾小球滤过率(eGFR)、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN);或次要结局指标为临床总有效率、中医证候疗效,判定标准均参照《中药新药临床研究指导

原则(试行)》^[6]中湿热证的辨证标准及CKD预后质量指南(K/DOQI)^[7]。

1.4 排除标准 非RCT,如综述、病例报告、经验总结、理论探讨等;研究对象为急性肾损伤或合并其他严重原发性脏器功能不全者;干预措施中包含其他可能影响疗效评价的中药汤剂、中成药或其他中医药疗法;数据不完整、重复发表或无法获取全文的文献;动物实验或细胞实验研究。

1.5 文献筛选与数据提取 文献筛选与数据提取工作由2名研究者独立进行。首先利用文献管理软件(EndNote)剔除重复文献,随后通过阅读文题和摘要进行初筛,排除明显不符合纳入标准的文献。对可能符合纳入标准的文献,下载并阅读全文,以确定最终是否纳入。筛选过程中如有分歧,通过与第三名研究者讨论协商解决。制定统一的数据提取表,提取内容包括:文献基本信息(第一作者、发表年份、期刊等);研究特征(样本量、分组情况);干预措施详情(清肾颗粒用法用量、对照组治疗方案);关注的结局指标数据(均数、标准差等);偏倚风险评价所需信息(随机方法、分配隐藏、盲法等)。

1.6 文献质量评价 采用Cochrane协作网推荐的偏倚风险评估工具RoB 1.0对纳入的RCT进行方法学质量评价。评价内容包括以下7个方面:随机序列产生;分配方案隐藏;对研究者和受试者施盲;对结局评估者施盲;不完整结局数据;选择性报告研究结果;其他偏倚来源。针对每一项,由2名研究者独立判断为“低风险”“高风险”或“不确定风险”。若遇分歧,通过讨论或咨询第三方裁决。

1.7 数据分析方法 采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。对于连续变量(如eGFR、SCr、BUN),若各研究测量单位相同,采用均数

差(MD)为效应指标,若单位不同,则采用标准化均数差(SMD),并计算其95%置信区间(CI)。对于二分类变量(如临床总有效率、中医证候疗效),采用优势比(OR)为效应指标,并计算其95%CI。首先通过 χ^2 检验和 I^2 统计量评估纳入研究间的异质性。若 $P \geq 0.10$ 且 $I^2 \leq 50\%$,认为研究间异质性较小,采用固定效应模型进行合并分析,并通过 χ^2 检验及其 P 值(Chi^2)判断研究间异质性是否存在的统计量,辅助评估异质性是否显著;若 $P < 0.10$ 或 $I^2 > 50\%$,认为研究间存在显著异质性,采用随机效应模型进行合并分析,并通过Tau²量化随机效应模型下研究间变异程度的统计量,辅助评估异质性大小,同时探讨异质性的可能来源(如进行亚组分析或敏感性分析)。采用漏斗图及 Egger's 检验评估是否存在发表偏倚。应用 GRADEpro GDT 在线工具对主要结局指标进行证据质量分级。

2 结果

2.1 文献检索结果 通过系统检索中英文数

据库,初步获得相关文献共计418篇,其中中文文献352篇,英文文献66篇。经 EndNote 文献管理软件查重后,剔除重复文献189篇,剩余229篇进行初步筛选。通过阅读文题和摘要,排除与研究主题明显不符的文献(包括综述、动物实验、非 RCT、干预措施不符及研究对象不符的文献)共计195篇。对剩余的34篇文献进行全文阅读,根据预先制定的纳排标准进行复筛,共计排除18篇文献,具体包括:数据不完整或无法获取全文的文献6篇、干预措施包含其他中药疗法影响疗效判断的文献7篇、研究对象不符合诊断标准的文献5篇。最终,共16篇 RCT 被纳入本系统评价和 Meta 分析。

2.2 纳入文献基本特征 见表1。本研究共纳入16篇发表于2015—2024年间的文献,总计涵盖1286例受试者,对照组644例,研究组642例。干预措施为清肾颗粒+基础治疗与基础治疗的对比。

表1 纳入文献的基本特征

纳入研究	发表年份	样本量(例)		疗程	干预措施		基础治疗标准化说明	清肾颗粒用法用量	结局指标
		研究组	对照组		研究组	对照组			
包娅琼 ^[8]	2024	30	30	8周	基础治疗+清肾颗粒	基础治疗	缬沙坦+低蛋白饮食+血压控制 [血压 < 130/80 mmHg (1 mmHg=0.133 kpa)]	每次10g,每天3次, 温水冲服	①②③④⑤
任克军 ^[9]	2024	32	32	12周	基础治疗+清肾颗粒	基础治疗	厄贝沙坦+低蛋白饮食+血糖控制(糖化血红蛋白 < 7.0%)	每次5g,每天3次, 温水冲服	②③④⑤
孔敏 ^[10]	2022	30	30	8周	基础治疗+清肾颗粒	基础治疗	缬沙坦+低蛋白饮食+纠正贫血(血红蛋白 ≥ 80 g/L)	每次10g,每天3次, 温水冲服	①③④⑤
胡岚 ^[11]	2022	33	30	8周	基础治疗+清肾颗粒	基础治疗	厄贝沙坦+低蛋白饮食+电解质紊乱纠正	每次10g,每天3次, 温水冲服	①②
章雪莲 ^[12]	2022	29	28	12周	基础治疗+清肾颗粒	基础治疗	缬沙坦+低蛋白饮食+血压控制(血压 < 140/90 mmHg)	每次5g,每天3次, 温水冲服	①
王立媛 ^[13]	2020	35	35	12周	基础治疗+清肾颗粒	基础治疗	厄贝沙坦+低蛋白饮食+纠正电解质紊乱	每次5g,每天3次, 温水冲服	①③④⑤
张磊 ^[14]	2020	10	10	12周	基础治疗+清肾颗粒	基础治疗	缬沙坦+低蛋白饮食+血糖控制(糖化血红蛋白 < 7.5%)	每次5g,每天3次, 温水冲服	④⑤

续表1 纳入文献的基本特征

纳入研究	发表年份	样本量(例)		疗程	干预措施		基础治疗标准化说明	清肾颗粒用法用量	结局指标
		研究组	对照组		研究组	对照组			
Wang D ^[15]	2020	136	146	8周	基础治疗+清肾颗粒	基础治疗	多中心统一方案:ACEI/ARB类+低蛋白饮食+血压/血糖双控	每次10g,每天3次,温水冲服	①
茅燕萍 ^[16]	2019	30	30	8周	基础治疗+清肾颗粒	基础治疗	缬沙坦+低蛋白饮食+血糖控制(糖化血红蛋白<7.5%)	每次10g,每天3次,温水冲服	①②④
张磊 ^[17]	2019	35	35	8周	基础治疗+清肾颗粒	基础治疗	多中心统一方案:ACEI/ARB类+低蛋白饮食+血压/血糖双控	每次10g,每天3次,温水冲服	①②④⑤
Wang Y ^[18]	2019	40	40	12周	基础治疗+清肾颗粒	基础治疗	缬沙坦+低蛋白饮食+纠正贫血	每次5g,每天3次,温水冲服	②④⑤
金华 ^[19]	2017	29	28	8周	基础治疗+清肾颗粒	基础治疗	厄贝沙坦+低蛋白饮食+血糖控制(糖化血红蛋白<7.0%)	每次10g,每天3次,温水冲服	①②④⑤
王亿平 ^[20]	2017	31	29	8周	基础治疗+清肾颗粒	基础治疗	缬沙坦+低蛋白饮食+纠正贫血(血红蛋白≥80g/L)	每次10g,每天3次,温水冲服	①②③④⑤
王东 ^[21]	2017	32	31	12周	基础治疗+清肾颗粒	基础治疗	厄贝沙坦+低蛋白饮食+血压控制(血压<140/90mmHg)	每次5g,每天3次,温水冲服	①②④⑤
金华 ^[22]	2016	77	79	12周	基础治疗+清肾颗粒	基础治疗	多中心统一方案:ACEI/ARB类+低蛋白饮食+综合对症治疗	每次5g,每天3次,温水冲服	①④⑤
王亿平 ^[23]	2015	33	31	8周	基础治疗+清肾颗粒	基础治疗	缬沙坦+低蛋白饮食+纠正电解质紊乱	每次10g,每天3次,温水冲服	①②④⑤

注:①.临床疗效;②.中医证候疗效;③.尿素氮(BUN);④.血肌酐(SCr);⑤.估算肾小球滤过率(eGFR)。

2.3 文献质量评价 见图1、图2。在随机序列生成方面,11项研究(68.75%)为低风险,5项研究(31.25%)为不确定风险。分配隐藏方面,所有研究均未明确描述,评为不确定风险。盲法实施方面,仅2项研究(12.50%)报告了盲法,其余均未提及,评为不确定风险。不完整结局数据、选择性报告及其他偏倚方面,所有研究均为低风险。总体而言,纳入研究的方法学质量中等,主要偏倚风险集中在分配隐藏和盲法实施不明确。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 临床疗效 见图3。共有13项研究比较了临床疗效。异质性检验显示各研究间无异质性($P=0.91$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型。结果显示,研究组临床疗效优于对照组,差异

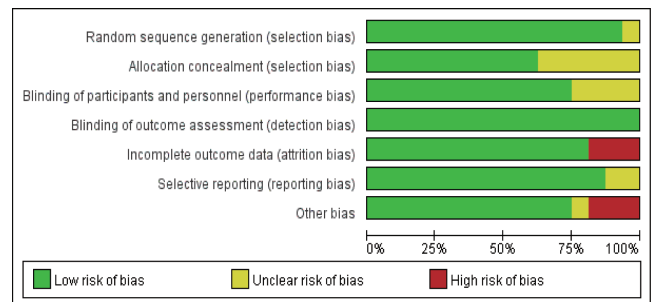


图1 纳入文献的偏倚风险项目占比图

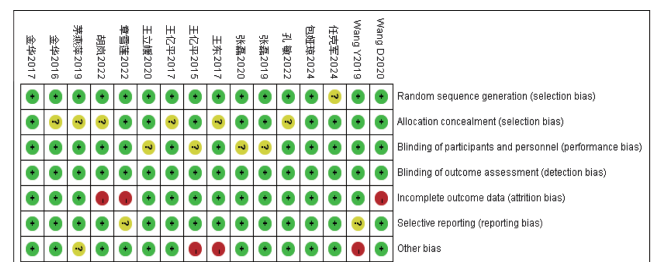


图2 纳入文献的偏倚风险总结图

有统计学意义[OR=2.73, 95%CI(2.06, 3.61), $P < 0.000\ 01$].

2.4.2 中医证候疗效 见图4。共有10项研究比较了中医证候疗效。异质性检验显示各研究间无异质性($P=0.88$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型。结果显示, 研究组中医证候疗效优于对照组, 差异有统计学意义[OR=3.57,

95%CI(2.46, 5.17), $P < 0.000\ 01$].

2.4.3 BUN 见图5。共有5篇文献研究比较了BUN。异质性检验显示各研究间异质性较高($P=0.08$, $I^2=52\%$), 采用随机效应模型。结果显示, 研究组BUN低于对照组[MD=-2.67, 95%CI(-3.57, -1.76), $P < 0.000\ 01$].

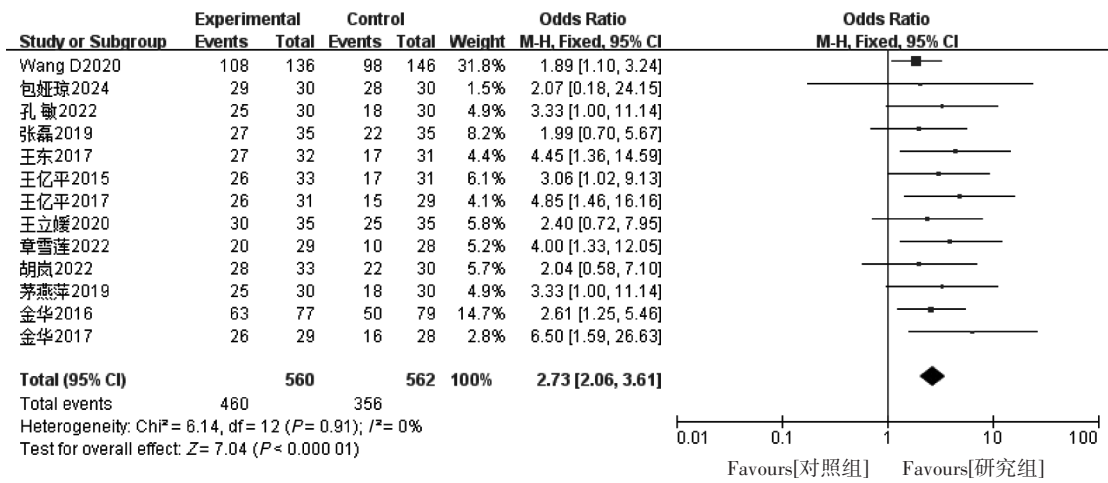


图3 2组临床疗效比较森林图

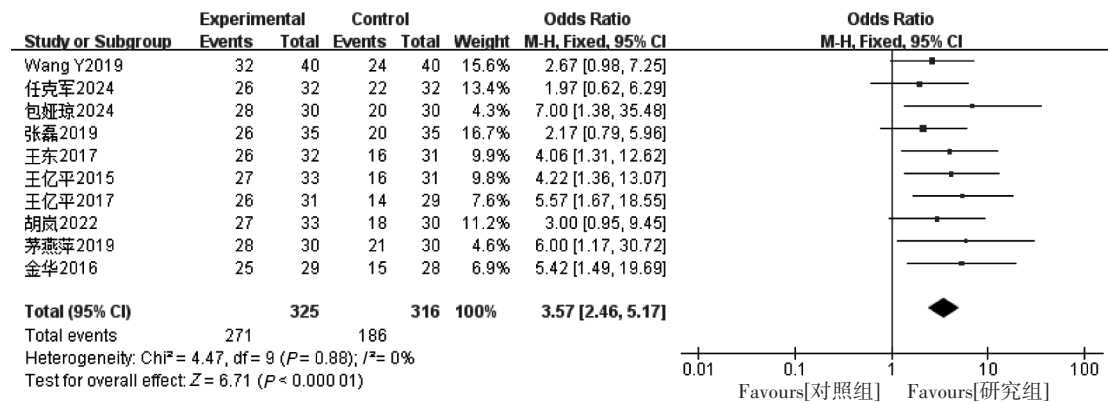


图4 2组中医证候疗效比较森林图

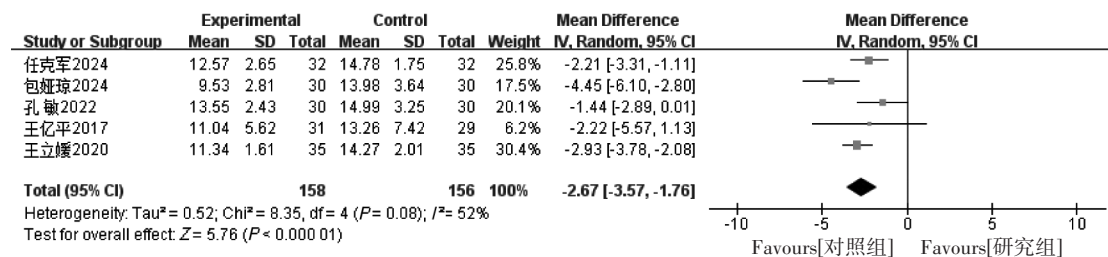


图5 2组BUN比较森林图

2.4.4 BUN亚组分析 为进一步探讨BUN结局指标中存在的较高异质性来源($I^2=52\%$, $P=0.08$), 本研究根据纳入研究中干预疗程的不同, 将其分为治疗12周组和治疗8周组进行亚组分析。分析结果显示(图6), 治疗12周亚组(包含2项研究, 共134例患者)的异质性较低($I^2=3\%$, $P=0.31$), 采用固定效应模型。该亚组内, 研究组BUN低于对照组, 差异有统计学意义[MD=-2.66, 95%CI(-3.33, -1.99), $P<0.000\ 01$]。合并效应量为治疗8周亚组(包含3项研究, 共180例患者)的异质性较高($I^2=$

73%, $P=0.03$), 采用随机效应模型。研究组BUN低于对照组, 差异有统计学意义[MD=-2.71, 95%CI(-3.74, -1.67), $P<0.000\ 01$]。亚组间差异检验显示, 2个疗程亚组间的效应量比较, 差异无统计学意义($\text{Chi}^2=0.01$, $\text{df}=1$, $P=0.94$, $I^2=0\%$)。表明本研究中将研究按12周与8周疗程进行分组, 并未显著解释原始分析中存在的异质性, 疗程可能不是导致BUN结果异质性的主要因素。2亚组结果均支持清肾颗粒联合治疗在降低BUN方面的积极效应。

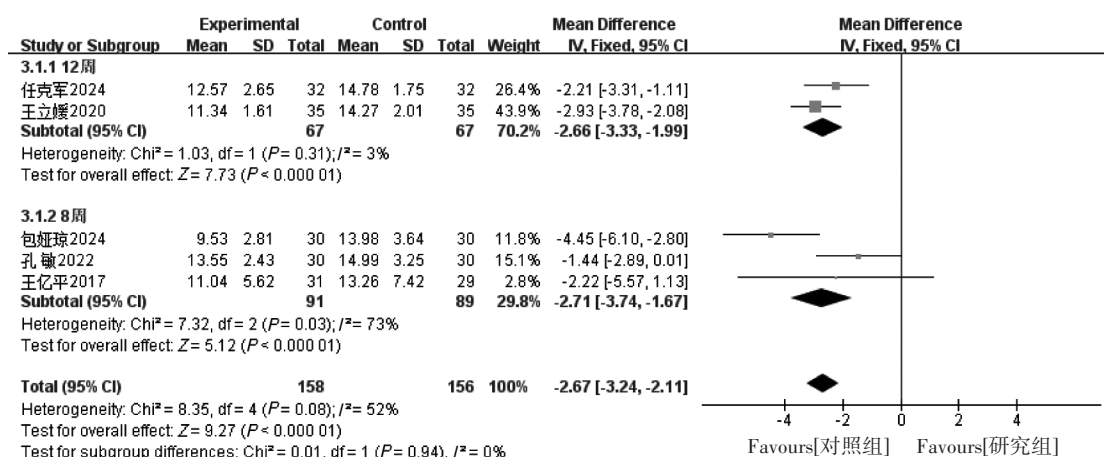


图6 2组BUN比较亚组分析森林图

2.4.5 BUN敏感性分析 见表2。为探讨BUN合并结果中存在的较高异质性($I^2=52\%$)及其对结论的影响, 敏感性分析结果显示, 所有排除后的合并效应量均保持负向趋势(-2.96~-2.41), 表明清肾颗粒联合基础治疗在降低BUN方面具有一致的负向效应。尽管部分排除分析后效应量未达到统计学显著性($P>0.05$),

但整体趋势稳定。在排除“包娅琼2024”研究后, 异质性显著降低(I^2 从52%降至8%), 且效应量仍为负向(-2.41), 提示该研究可能是导致原始分析中异质性的主要来源。其余排除分析中, 异质性虽有波动, 但效应量范围集中, 进一步证实了BUN分析结果的稳健性。

表2 2组BUN比较敏感性分析

分析编号	排除研究	总样本量(研究组/对照组)(例)	合并效应量[95%CI]	Chi ²	I ²
原始分析	无排除	158/156	-2.67[-3.57, -1.76]	0.52	52%
分析1	任克军 2024	32/32	-2.82[-4.05, -1.60]	0.87	60%
分析2	包娅琼 2024	30/30	-2.41[-3.06, -1.76]	0.04	8%
分析3	孔敏 2022	30/30	-2.96[-3.86, -2.06]	0.33	41%
分析4	王亿平 2017	31/29	-2.70[-3.71, -1.69]	0.66	64%
分析5	王立媛 2020	35/35	-2.58[-3.91, -1.24]	1.06	61%

2.4.6 SCr 见图7。共有13项研究比较了SCr。异质性检验显示各研究间存在较低异质性($P=0.04$, $I^2=45\%$), 采用固定效应模型。结果显示, 研究组SCr低于对照组[MD=-42.74, 95%CI(-53.66, -31.82), $P<0.000\ 01$]。

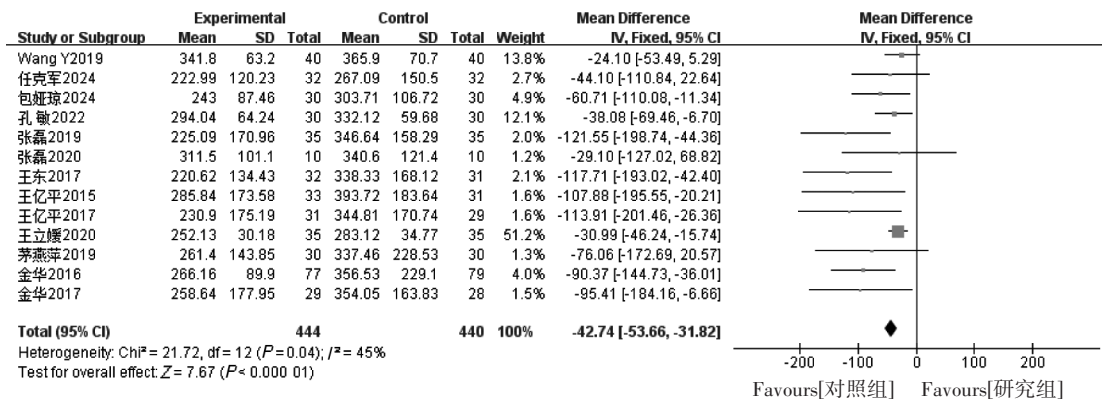


图7 2组SCr比较森林图

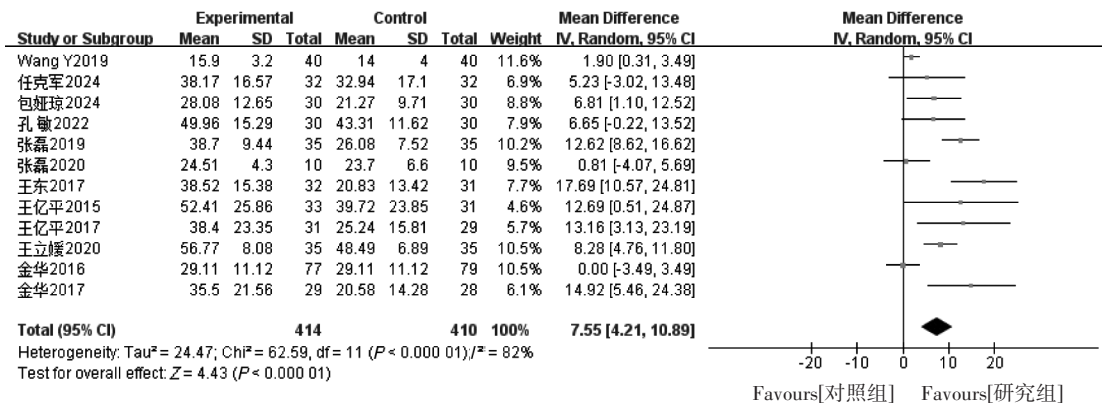


图8 2组eGFR比较森林图

2.4.8 eGFR亚组分析 为探索eGFR结局指标高异质性($I^2=82\%$)的可能来源, 本研究根据干预疗程将纳入研究分为治疗12周组和治疗8周组进行亚组分析。分析结果显示(图9), 治疗12周亚组共纳入7项研究, 包含518例患者, 其异质性仍然很高($I^2=86\%$, $P<0.000\ 01$), 采用随机效应模型。结果显示, 研究组eGFR高于对照组[MD=6.21, 95%CI(1.88, 10.55), $P=0.005$]。治疗8周亚组共纳入5项研究, 包含307例患者, 其异质性处于中等水平($I^2=$

2.4.7 eGFR 见图8。共有12项研究比较了eGFR。异质性检验显示各研究间存在较高异质性($P<0.000\ 01$, $I^2=82\%$), 采用随机效应模型。结果显示, 研究组eGFR高于对照组[MD=7.55, 95%CI(4.21, 10.89), $P<0.000\ 01$]。

44%, $P=0.13$), 采用固定效应模型。结果显示, 研究组eGFR高于对照组[MD=10.84, 95%CI(6.15, 15.54), $P<0.000\ 01$]。亚组间差异检验显示, 2个疗程亚组间的效应量差异无统计学意义($Chi^2=2.76$, $df=1$, $P=0.10$, $I^2=63.8\%$)。这表明, 将研究按12周与8周疗程进行分组, 未能显著解释原始分析中eGFR的高异质性, 提示疗程并非导致eGFR结果异质性的关键因素。2组结果均一致支持清肾颗粒联合治疗在改善eGFR方面的有效性。

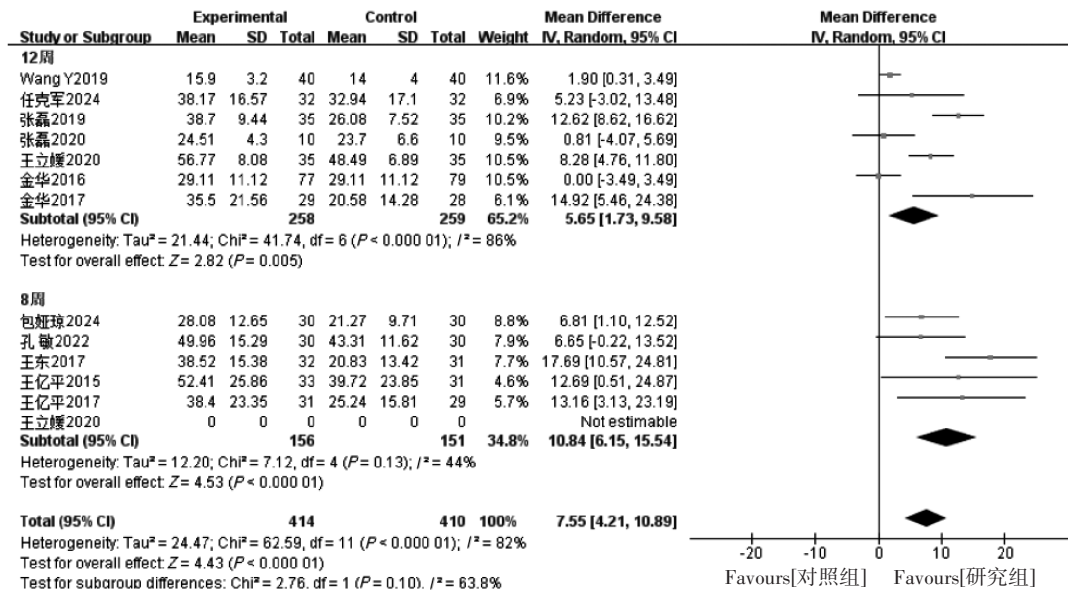


图9 2组eGFR比较亚组分析森林图

2.4.9 eGFR 敏感性分析 见表3。为探讨eGFR合并结果中存在的较高异质性($I^2=82\%$)及其对结论的影响,敏感性分析结果显示,所有排除后的合并效应量均保持正向趋势(6.58~8.47),表明清肾颗粒联合基础治疗在提升eGFR方面具有一致的积极效应。尽管异质性在多数分析中仍维持在较高水平(I^2 在77%~

84%),但效应量范围相对集中,说明整体结果具有较好的稳健性。在排除“张磊2019”研究后,异质性略有下降(I^2 从82%降至78%),且效应量仍为正向(6.81),提示该研究对整体异质性有一定贡献。其余排除分析中,效应量变化不大,进一步支持了eGFR分析结果的可靠性。

表3 2组eGFR比较敏感性分析

分析编号	排除研究	样本量(研究组/对照组)(例)	合并效应量[95%CI]	τ^2	I^2
原始分析	无排除	414/410	7.55[4.21, 10.896]	24.47	82%
分析1	Wang Y 2019	40/40	8.33[4.65, 12.00]	26.79	77%
分析2	任克军 2024	32/32	7.75[4.22, 11.296]	25.81	84%
分析3	包娅琼 2024	30/30	7.67[4.06, 11.27]	26.47	84%
分析4	孔敏 2022	30/30	7.66[4.10, 11.23]	26.02	84%
分析5	张磊 2019	35/35	6.81[3.57, 10.04]	19.22	78%
分析6	张磊 2020	10/10	8.30[4.68, 11.91]	26.45	83%
分析7	王东 2017	32/31	6.58[3.39, 9.76]	19.29	80%
分析8	王亿平 2015	33/31	7.30[3.88, 10.724]	24.47	84%
分析9	王亿平 2017	31/29	7.20[3.782, 10.62]	24.09	83%
分析10	王立媛 2020	35/35	7.53[3.85, 11.21]	27.32	83%
分析11	金华 2016	77/79	8.47[4.83, 12.11]	26.56	82%
分析12	金华 2017	29/28	7.05[3.66, 10.43]	23.26	83%

2.4.10 发表偏倚 见图10~图14。针对主要结局指标(包括临床疗效、中医证候疗效、

BUN、SCr及eGFR)绘制漏斗图以评估潜在的发表偏倚。漏斗图显示各研究点大致呈对称分

布,提示存在明显发表偏倚的可能性较低。进一步采用 Egger's 检验对纳入研究数量较多的临床疗效、SCr 及 eGFR 进行量化评估,结果显示临床疗效($t=1.12$, $P=0.285$)、SCr($t=-1.45$, $P=0.173$)、eGFR($t=0.93$, $P=0.373$)的 P 值均大于 0.05,差异无统计学意义,进一步证实了漏斗图的观察结果。BUN 因纳入研究仅 5 项, Egger's 检验效能较低,故仅绘制漏斗图(图 12)进行定性判断。综上,本研究纳入的文献不存在显著的发表偏倚,结果具有较好的稳定性与可靠性。

2.4.11 GRADE 证据质量分级 见表 4。采用 GRADEpro GDT 在线工具对清肾颗粒治疗 CKD 湿热证的主要结局指标进行证据质量分级。结果显示,各结局指标的证据质量等级为低级至中级。

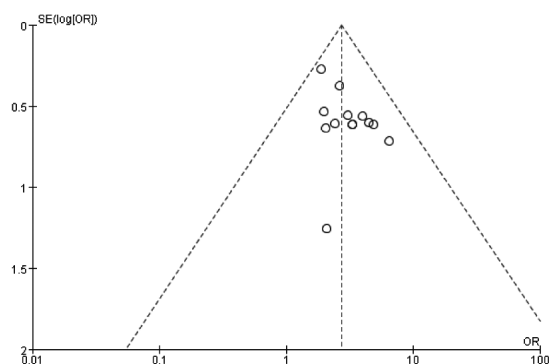


图 10 临床疗效发表偏倚漏斗图

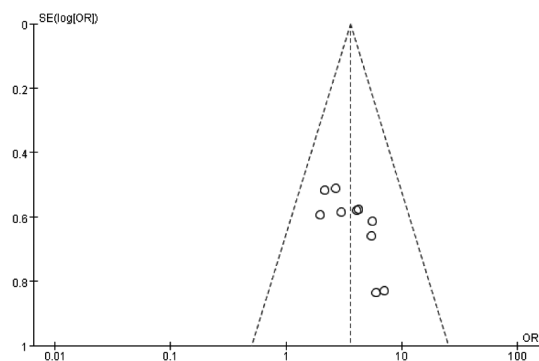


图 11 中医证候疗效发表偏倚漏斗图

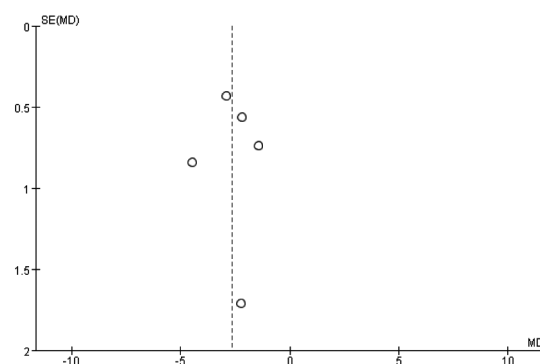


图 12 BUN发表偏倚漏斗图

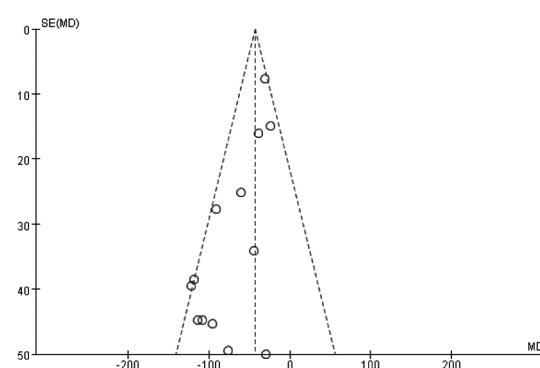


图 13 SCr发表偏倚漏斗图

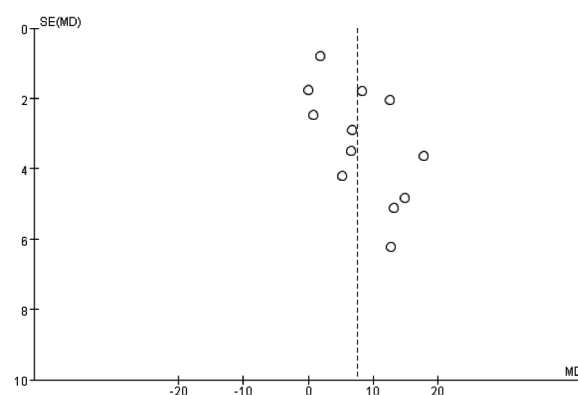


图 14 eGFR发表偏倚漏斗图

3 讨论

CKD 作为全球重大公共卫生问题,其病程迁延、进展隐匿,终末期肾病给患者及医疗系统带来沉重负担。现代医学以控制基础病、延缓肾功能恶化为核心,但部分患者病情仍难以有效控制^[24]。中医理论认为 CKD 为本虚标实之证,湿热证是病程中关键证型,湿热搏结不仅

表4 清肾颗粒治疗慢性肾脏湿热证患者Meta分析的GRADE证据质量分级

结局指标	研究的局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	效应量(95%CI)	证据质量
临床疗效	严重 ^①	不严重	不严重	不严重	未发现	OR=2.73(2.06, 3.61)	中
中医证候疗效	严重 ^①	不严重	不严重	不严重	未发现	OR=3.57(2.46, 5.17)	中
SCr	严重 ^①	不严重	不严重	不严重	未发现	MD=-42.74(-53.66, -31.82)	中
BUN	严重 ^①	严重 ^②	不严重	严重 ^③	未发现	MD=-2.67(-3.57, -1.76)	低
eGFR	严重 ^①	严重 ^②	不严重	不严重	未发现	MD=7.55(4.21, 10.89)	低

注: ①多数研究未描述分配隐藏及盲法实施; ② $I^2 > 50\%$, 存在明显异质性; ③样本量较小, 置信区间范围较宽。

加重临床症状, 更加速肾纤维化进程, 因此清热利湿、解毒化瘀成为中医治疗CKD湿热证的重要治法^[25]。清肾颗粒作为临床常用经验方, 其联合基础治疗的疗效及证据可靠性亟待系统验证, 本研究通过Meta分析及GRADE评价, 为其临床应用提供了循证医学依据。

本研究共纳入16项RCT, 涵盖1286例患者。Meta分析结果显示, 清肾颗粒联合基础治疗在改善CKD湿热证患者临床结局方面优势显著。在疗效指标上, 研究组的临床总有效率和中医证候疗效均高于对照组, 且异质性极低, 表明不同研究结果一致性良好, 充分证实清肾颗粒在缓解临床症状、改善中医湿热证候方面效果确切。这一结论与中医理论高度契合, CKD湿热证以湿热内蕴、肾络瘀滞为核心病机, 清肾颗粒中清热药(如黄芩、栀子)可清解三焦湿热, 切断热邪伤肾路径^[26]。利湿药(如茯苓、泽泻)能通利水道, 促进湿邪从尿排出, 避免湿热黏滞伤肾。化瘀药(如丹参、川芎)可疏通肾络, 改善肾脏气血运行, 打破湿热致瘀、瘀加重肾损的恶性循环^[27]。三者协同作用, 既清除体内湿热实邪, 又修复受损脏腑功能, 从而缓解蛋白尿、水肿、口苦口黏等症状, 与西医基础治疗形成互补, 进一步提升整体疗效。

在肾功能指标方面, 研究组在降低SCr、BUN及提高eGFR上均表现出显著优势, 且差异均有统计学意义($P < 0.05$)。SCr和eGFR作

为评估肾功能的核心指标, 其改善直接反映肾脏滤过功能的保护与恢复, 这提示清肾颗粒可能通过多途径发挥肾脏保护作用, 其有效成分可下调肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6等炎症因子表达, 减少炎症细胞浸润, 减轻肾小球系膜细胞增生及肾小管间质炎症, 避免炎症介导的肾组织损伤^[28]。它还可抑制转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)/Smad信号通路激活, 减少I型胶原、纤连蛋白等纤维化相关蛋白沉积, 延缓肾小球硬化与肾小管间质纤维化进程^[29]。而BUN的降低则进一步佐证了联合治疗的价值, 通过改善肾小球滤过功能, 促进体内代谢废物排泄, 同时减少蛋白质漏出, 纠正蛋白质代谢紊乱, 减轻肾脏排泄负担, 为CKD患者肾功能的长期保护提供了“抗炎-抗纤维化-改善代谢”的多维度支持^[30]。

GRADE证据分级结果显示, 临床疗效、中医证候疗效及SCr的证据质量为中级, BUN和eGFR为低级, 这一差异主要源于研究方法学局限性及异质性差异。中级证据指标的优势在于异质性较低, 如临床疗效($I^2=0\%$)、SCr($I^2=45\%$), 且样本量相对充足, 虽然部分研究存在随机序列生成、分配隐藏及盲法描述不足等问题, 但整体偏倚风险可控, 其结论可信度较高, 可为临床决策提供重要参考。而BUN($I^2=52\%$)和eGFR($I^2=82\%$)的高异质性是导致证据质量降级的关键因素, 敏感性分析显示, 排除部分异质性来源研究后, 效应量趋势仍保持稳

定,提示高异质性未显著影响结论可靠性,但仍需警惕不同研究中患者基线肾功能分期、清肾颗粒用法用量、治疗疗程等差异可能带来的影响。

本研究为进一步探索异质性来源,依据干预疗程进行了亚组分析。结果显示,无论是BUN还是eGFR,治疗8周组与治疗12周组之间的效应量比较,差异均无统计学意义,且亚组分析未能显著解释原始分析中的高异质性。这表明,在本研究纳入的范围内,疗程(8周与12周)可能并非导致肾功能指标异质性的关键因素,2个不同疗程下研究组均显示出稳定的疗效趋势。这为临床实践中治疗疗程的选择提供了一定的参考,但仍需更多高质量研究进一步验证不同疗程对长期肾功能影响的差异。

本研究存在以下局限性:①纳入RCT的方法学质量待提升,多数未详述随机序列生成、分配隐藏及盲法,或存在偏倚,部分样本量小也限制结果外推;②结局指标不完整,多关注短期疗效,缺乏长期肾功能进展、不良事件等数据;③或存在发表偏倚,纳入文献以中文为主,英文较少,可能遗漏阴性或未发表研究。此外,受原始研究数据限制,未能对CKD分期、清肾颗粒剂量、基础治疗方案等进行亚组分析,可能对异质性解释造成一定局限。基于上述研究结果及局限性,临床中清肾颗粒可作为CKD湿热证患者的辅助治疗用药,尤其适用于湿热证候明显、肾功能轻中度异常者,需联用西医基础治疗并依病情调整疗程。未来研究应提升方法学质量,规范RCT设计,扩大样本量,开展多中心长期随访,关注肾功能进展与不良事件。同时加强中英文文献发表与检索,鼓励公开未发表数据,减少偏倚、提升证据可靠性。

综上所述,当前证据表明清肾颗粒联合基

础治疗可有效改善CKD湿热证患者的临床症状及肾功能指标,但受研究方法学质量及异质性限制,证据质量仍有提升空间。未来需开展更多高质量、长期随访的RCT,进一步验证其疗效与安全性,为清肾颗粒的临床推广应用提供更高级别的循证医学证据。

[参考文献]

- [1] WULCZYN K E, SHAFI T, ANDERSON A, et al. Metabolites Associated With Uremic Symptoms in Patients With CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2024, 84(1): 49-61.
- [2] 向桃, 鲁盈, 钟瑜. 中医药治疗慢性肾脏病用药规律探究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2025, 26(2): 143-145, 194.
- [3] 呼琴, 金华. 清肾颗粒通过调控miR-23b及Nrf2通路改善慢性肾脏病湿热证患者的肾功能: 基于网络药理学和临床试验[J]. *南方医科大学学报*, 2025, 45(9): 1867-1879.
- [4] 管婷婷, 王东, 吕勇, 等. 清肾颗粒联合中药保留灌肠治疗非透析慢性肾脏病疗效观察[J]. *中医药临床杂志*, 2024, 36(6): 1154-1157.
- [5] 陈佳萍, 商钰, 刘红旭, 等. 加载口服中成药干预冠状动脉慢血流现象的Meta分析及GRADE证据评价[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2025, 23(6): 801-811.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 163.
- [7] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-S266.
- [8] 包娅琼, 茅燕萍, 王亿平, 等. 清肾颗粒辅助治疗慢性肾脏病湿热证效果观察[J]. *山东医药*, 2024, 64(8): 65-68.
- [9] 任克军, 张磊, 金华, 等. 清肾颗粒对非透析慢性肾脏病湿热证患者血清microRNA-21、Wnt4及 β -catenin的影响[J]. *安徽中医药大学学报*, 2024, 43(4): 30-35.
- [10] 孔敏, 王亿平, 金华, 等. 清肾颗粒治疗慢性肾脏病合并脂代谢异常湿热证疗效观察[J]. *安徽中医药大学学报*, 2022, 41(2): 21-26.
- [11] 胡岚, 王亿平, 金华, 等. 清肾颗粒对慢性肾功能衰竭左心功能的影响[J]. *安徽医药*, 2022, 26(11): 2303-2307.
- [12] 章雪莲, 张磊, 王亿平, 等. 清肾颗粒对非透析CKD3-5期湿热证患者FGF23、Klotho蛋白的影响[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(10): 2448-2450.
- [13] 王立媛, 王亿平, 金华, 等. 清肾颗粒对湿热型慢性肾衰竭患者血清前白蛋白、NO、ET的干预研究[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(10): 2329-2331.
- [14] 张磊, 王立媛, 章雪莲, 等. 清肾颗粒对慢性肾衰竭湿热证患者

- 消化系统症状的改善及胃泌素水平的调节[J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(12): 2339-2343.
- [15] WANG D, WANG Y, LI C, et al. Effects of Qingshen Granules on Immune Function in Patients with Comorbid Chronic Renal Failure and Damp-Heat Syndrome: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 12(1): 5057894.
- [16] 茅燕萍, 张磊, 王亿平, 等. 清肾颗粒对慢性肾衰竭湿热证血清血管内皮生长因子和血小板反应蛋白的干预作用研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(11): 2664-2666.
- [17] 张磊, 金华, 王亿平, 等. 清肾颗粒对慢性肾衰竭患者肾功能及血清 α -平滑肌动蛋白和E-钙粘蛋白的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(6): 651-654, 737.
- [18] WANG Y, ZHANG L, JIN H, et al. Based on HIF-1 α /Wnt/ β -Catenin Pathway to Explore the Effect of Qingshen Granules on Chronic Renal Failure Patients: A Randomized Controlled Trial[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2(1): 7656105.
- [19] 金华, 王亿平, 王东, 等. 清肾颗粒对慢性肾衰竭湿热证患者氧化应激介导的NF- κ B信号通路活化的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(12): 2841-2843.
- [20] 王亿平, 陈芳, 王东, 等. 清肾颗粒对慢性肾衰竭湿热证患者氧化应激的干预作用[J]. 中成药, 2017, 39(1): 46-50.
- [21] 王东, 王亿平, 程敏, 等. 清肾颗粒对慢性肾功能衰竭湿热证患者NF- κ B信号通路的干预作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(1): 23-27.
- [22] 金华, 王亿平, 吕勇, 等. 清肾颗粒对慢性肾脏病湿热证患者生存质量的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(10): 26-30.
- [23] 王亿平, 戴昭秋, 王东, 等. 清肾颗粒对慢性肾衰竭湿热证患者血清纤维连接蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(3): 872-875.
- [24] EDMONSTON D, FUCHS M A A, BURKE E J, et al. Klotho and Clinical Outcomes in CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study[J]. Am J Kidney Dis, 2024, 84(3): 349-360.
- [25] 赵志芬, 张佳伟, 翟文生, 等. 慢性肾脏病相关信号通路及其中医药调控研究进展[J]. 世界中医药, 2025, 20(1): 130-135.
- [26] 谭丹妮, 喻嵘, 史留阳, 等. 明清时期慢性肾脏病医案辨证用药特点研究[J]. 世界中医药, 2023, 18(11): 1572-1578.
- [27] 丁晓璐, 蔡峥, 王琛. 肾衰II号颗粒治疗慢性肾脏病3~4期脾肾气虚、湿热瘀阻证患者临床疗效及对游离脂肪酸水平的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2025, 32(4): 152-156.
- [28] 刘敏, 金华, 呼琴, 等. 清肾颗粒含药血清通过miR-23b-5p靶向Nrf2通路减轻NRK-52E细胞转分化[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(12): 2078-2085.
- [29] TEO W Y, CHU S W F, CHOW L Y, et al. Role of Alternative Medical Systems in Adult Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review of Literature[J]. Cureus, 2022, 14(12): e32874.
- [30] 戴荣, 曹泽平, 刘传娇, 等. 清肾颗粒通过调控外泌体、miR-330-3p以及CREBBP表达抑制小鼠肾纤维化[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(8): 1431-1440.

[责任编辑: 钟志敏, 蒋维超(英文)]